

**Priloga**  
**Znanstveni zaključki**

## Znanstveni zaključki

Evropska komisija je 28. januarja 2022 v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004 agencijo zaprosila za mnenje o tem, ali je treba dovoljenja za promet z zdravili Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq in Xeljanz ohraniti, spremeniti, začasno preklicati ali ukiniti.

### Splošni povzetek znanstvenega ocenjevanja v odboru PRAC

Ta napotitveni postopek se nanaša na zdravila za zaviranje Janusove kinaze (JAK), ki so bila odobrena za zdravljenje vnetnih bolezni, in sicer:

- Xeljanz (tofacitinib): revmatoidni artritis (RA), psoriatični artritis (PsA), ankilozirajoči spondilitis (AS), ulcerozni kolitis (UC) in juvenilni idiopatski artritis (JIA).
- Olumiant (baricitinib): RA, alopecija areata (AA) in atopijski dermatitis (AD)
- Cibinqo (abrocitinib): AD
- Jyseleca (filgotinib): RA in UC
- Rinvoq (upadacitinib): RA, PsA, AS, neradiografski aksialni spondiloartritis (nr-axSpA), UC in AD.

Ta zdravila zavirajo različne izooblike JAK, ki slabijo signalizacijo interlevkinov in interferonov, kar povzroča modulacijo imunskega in vnetnega odziva.

Podlaga za ta napotitveni postopek temelji na podatkih iz študije ORAL Surveillance A3921133. To je randomizirana študija faze 3b/4, s katero se ocenjuje varnost tofacitiniba v dveh odmerkih (5 mg in 10 mg dvakrat na dan) v primerjavi z zaviralci dejavnika tumorske nekroze (TNFi). Študija je zaveza iz obdobja trženja za oceno tveganja za srčno-žilne dogodke pri osebah, starih 50 let in več, z zmerno ali hudo aktivnim revmatoidnim artritisom in vsaj enim srčno-žilnim dejavnikom tveganja.

Vmesni rezultati študije ORAL Surveillance so bili ocenjeni leta 2019 v okviru napotitvenega postopka v skladu s členom 20 (EMA/H/A-20/1485), predhodna analiza končnih rezultatov pa je bila vključena v postopek v zvezi s signalom (EPITT 19382), ki se je končal junija 2021. Odbor PRAC je zaključil, da je tofacitinib povezan s povečanim tveganjem za vensko tromboembolijo (VTE) in da obstaja potencialno tveganje za povečano umrljivost. Na to je deloma vplivala višja stopnja umrljivosti zaradi resnih okužb pri tofacitinibu, ki je bila zlasti očitna pri bolnikih, starih 65 let in več. Pri tofacitinibu so ugotovili tudi večjo pojavnost pomembnih neželenih srčno-žilnih dogodkov (MACE) in večje tveganje za maligne bolezni v primerjavi z zaviralci TNF. Informacije o zdravilu so bile ustrezno posodobljene za tofacitinib, ne pa tudi za druge zaviralce JAK.

Končni rezultati zaključene študije ORAL Surveillance so potrdili ugotovitve iz predhodne analize. Randomizirane kontrolirane študije, s katerimi bi posebej ocenili varnostne pomisleke, pomembne za druge zaviralce JAK, niso bile končane. Predhodni rezultati v zvezi z baricitinibom pa so bili na voljo iz opazovalne študije I4V-MC-B023 (B023), v kateri se je pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so se zdravili z baricitinibom, pokazala povečana pojavnost MACE in VTE v primerjavi z bolniki, zdravljenimi z zaviralci TNF. Zato je bila uvedena napotitev zaradi varnosti, da bi ocenili, ali so varnostni pomisleki v zvezi z MACE, VTE, resnimi okužbami, malignimi boleznimi in umrljivostjo, ugotovljeni pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, ki so se zdravili z tofacitinibom, učinek skupine zdravil, ter ocenili njihov vpliv na razmerje med tveganji in koristmi zaviralcev JAK pri zdravljenju kroničnih vnetnih bolezni.

Po oceni trenutno razpoložljivih mehanističnih podatkov in ob upoštevanju trenutnega poznavanja varnostnih profilov teh snovi je odbor PRAC upošteval pomembne varnostne dogodke, ki so jih opazili

pri zdravljenju s tofacitinibom v študiji ORAL Surveillance, kot splošne učinke skupine zaviralcev JAK. To stališče je podprla tudi ad hoc strokovna skupina.

Potrjeno je, da je stopnja, do katere podatki o MACE, VTE, resnih okužbah, malignih boleznih in umrljivosti, ugotovljeni za tofacitinib v študiji ORAL Surveillance, veljajo za vse zaviralce JAK, odobrene za vnetna stanja pri ciljnih populacijah, odvisna tudi od podobnosti zadevnih populacij, vključno s prisotnostjo dejavnikov tveganja za pojav ugotovljenih neželenih dogodkov. Na splošno velja, da je populacija v študiji ORAL Surveillance dovolj podobna populacijam, zajetim z indikacijami revmatoidnega artritisa odraslih in psoriatičnega artritisa, da omogoča ekstrapolacijo podatkov. Šteje se, da so si ciljne populacije z drugimi revmatskimi motnjami in ulceroznim kolitisom z vidika pomembnih značilnosti bolezni in izhodiščnih dejavnikov tveganja dovolj podobne, da so podatki iz študije ORAL Surveillance zanje ustrezni.

Pri populaciji bolnikov z atopijskim dermatitisom je prevalenca dejavnikov tveganja (vključno s starostjo in pridruženimi boleznimi) drugačna kot pri populaciji z revmatoidnim artritisom, kar je mogoče pojasniti predvsem z nižjo starostjo in specifičnimi razlikami med boleznimi. Bolniki z atopijskim dermatitisom so že zaradi osnovne bolezni nagnjeni k večjemu tveganju za pridružene srčno-žilne bolezni v primerjavi s splošno populacijo (npr. Ivert et al., 2019), kar podpira ekstrapolacijo ugotovitev za revmatoidni artritis iz študije ORAL Surveillance na atopijski dermatitis. V zvezi z zdravljenjem hude alopecije areata je odbor PRAC potrdil, da ima ta skupina bolnikov na splošno manj dejavnikov tveganja za pomembne resne varnostne izide v primerjavi z npr. bolniki z revmatoidnim artritisom, ker vsaj niso povezani z osnovno boleznijo.

Kot je poudarila tudi ad hoc strokovna skupina, bi bil bolnik, ki ima dejavnike tveganja pri kateri koli odobreni indikaciji, prav tako izpostavljen tveganju v zvezi z varnostnimi ugotovitvami, na katere se osredotoča ta pregled. Zaviralci JAK se uporabljajo pri indikacijah, ki zahtevajo dolgotrajno zdravljenje, zato so lahko bolniki brez dejavnikov tveganja dolgo izpostavljeni. Zato je lahko klinično pomembno celo majhno povečanje absolutnega tveganja za resne neželene učinke. Ta tveganja se spremljajo in bodo nadalje opredeljena v varnostnih študijah po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (študije PASS), ki še potekajo.

Ker varnostni dogodki veljajo za učinke skupine zdravil in ker se dejavniki tveganja za te dogodke lahko pojavijo pri populacijah, ki se zdravijo s katerim koli zaviralcem JAK, je odbor PRAC zaključil, da so ti pomembni varnostni pomisleki ustrezni za vse odobrene indikacije, vključno s populacijama z atopijskim dermatitisom in alopecijo areata.

### **Vpliv učinkov skupine zdravil na razmerje med tveganji in koristmi za vse zaviralce JAK, ki so v postopku pregleda.**

V tem pregledu niso bili pridobljeni novi podatki v zvezi s koristmi zaviralcev JAK. Na splošno je pomembno, da se njihove koristi zdijo klinično pomembne tudi pri osebah, ki se ne odzivajo na zaviralce TNF (pri nedermatoloških indikacijah), oziroma pri osebah, ki so se predhodno sistemsko zdravile zaradi atopijskega dermatitisa.

Ker podatki iz študije ORAL Surveillance kažejo, da se tveganja za pomembne varnostne izide povečujejo z odmerkom, se za vsa zdravila priporoča popraviti trenutni nasvet o odmerjanju (poglavje 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila), da se po potrebi zmanjša odmerek pri bolnikih z dejavniki tveganja za MACE, VTE ali maligne bolezni ter pri bolnikih, starih 65 let in več.

Posebna opozorila in previdnostni ukrepi (poglavje 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila) so bili posodobljeni za vsa zdravila, da bi se uskladili s trenutnimi priporočili za uporabo tofacitiniba na podlagi študije ORAL Surveillance. Trenutno se uporaba tofacitiniba priporoča le, če za bolnike, starejše od 65 let, bolnike, ki so ali so bili kadilci, in bolnike z drugimi srčno-žilnimi dejavniki tveganja druga

primerna možnost zdravljenja ni na voljo. Pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za vensko tromboembolijo se priporoča previdna uporaba.

Ad hoc strokovna skupina je v skladu z merili za vključitev v študijo ORAL Surveillance priporočila tudi okrepitev obstoječega opozorila za zdravilo Xeljanz, v katerem naj se navede, da je treba pri bolnikih z dejavniki tveganja in starejših od 50 let zdravilo uporabljati previdno. Vendar pa obstoječe opozorilo za tofacitinib že zajema bolnike z dejavniki tveganja, podobnimi dejavnikom, ki so vključeni v študijo ORAL Surveillance, kot je opisano zgoraj.

Opozorila, ki so bila priporočena med tem pregledom, kljub temu vključujejo nekatere posodobitve obstoječega opozorila za tofacitinib:

- Opozorilo o MACE je posodobljeno tako, da kot dejavnik tveganja vključuje *anamnezo aterosklerotične srčno-žilne bolezni*, kar potrjuje naknadna analiza študije ORAL Surveillance.
- Posodobljena so bila opozorila o MACE in malignih boleznih tako, da navajajo, da dejavniki tveganja veljajo za *dolgotrajne* kadičce v skladu z dolgotrajnim kajenjem pri bolnikih iz študije ORAL Surveillance.
- Tveganju za bolnike, stare 65 let in več, je dodana umrljivost iz vseh vzrokov.
- Dejavniki tveganja za vensko tromboembolijo so bili posodobljeni tako, da izključujejo dejavnike, ki se prekrivajo z malignimi boleznimi in MACE, da bi se izognili neskladnim informacijam pri opozorilih, saj so navedena različna priporočila.

Da bi izrecno poudarili najpomembnejše pomisleke za zdravnike, ki predpisujejo zdravilo pred uporabo in v času uporabe teh zaviralcev JAK, je odbor PRAC priporočil, da se v poglavje 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila doda okvirček z opozorilom, v katerem se navede skupina bolnikov, za katere se zaviralci JAK lahko uporabljajo le, če ni na voljo nobena druga možnost zdravljenja.

Upoštevan je bil vpliv varnostnih pomislekov, ugotovljenih v študiji ORAL Surveillance, na vse odobrene indikacije vseh zaviralcev JAK, ki so v postopku pregleda. Odbor PRAC je potrdil dejstvo, da je bila, kot je navedla tudi ad hoc strokovna skupina, v študijo ORAL Surveillance vključena populacija z visokim tveganjem za srčno-žilne bolezni in da na podlagi meril za vključitev v študijo ni zajemala bolnikov z nizkim tveganjem za srčno-žilne bolezni. Pri tej obogateni populaciji je glede na tveganje za srčno-žilne bolezni povprečna bolezen revmatoidnega artritisa trajala več kot 10 let (Ytterberg et al., 2022), kar bi se lahko v številnih vidikih razlikovalo od populacij v EU, ki so jim namenjene odobrene indikacije za zaviralce JAK. Odbor PRAC je tudi ugotovil, da je obseg absolutnih tveganj, ugotovljenih v študiji ORAL Surveillance, pri populacijah z nižjim izhodiščnim tveganjem verjetno manjši. Glavni izziv je oceniti obseg absolutnih tveganj pri različnih skupinah bolnikov z nižjim izhodiščnim tveganjem in značilnostmi bolezni, da bi ta tveganja pretehtali glede na ugotovljene/pričakovane koristi in sprejeli sorazmerne ukrepe za zmanjšanje tveganja. Za to oceno je možno nekatere smernice izpeljati iz naknadne analize podskupin v študiji ORAL Surveillance, vendar pa obstajajo tudi negotovosti, ki izhajajo npr. iz možne stopnje posploševanja podatkov iz študije ORAL Surveillance na vse populacije, ki jim je namenjena odobrena indikacija za zaviralce JAK.

Odbor PRAC je ob upoštevanju vseh razpoložljivih podatkov in stališča ad hoc strokovne skupine menil, da je namesto omejevanja uporabe pri zadevnih ciljnih populacijah pristop, katerega cilj je večja natančnost in poudarek na zlahka opredeljivih posameznih dejavnikih tveganja, prednostna možnost za ohranitev pozitivnega razmerja med tveganji in koristmi, ne da bi pri tem bolnike z nizkim tveganjem za neželene dogodke prikrajšali za učinkovito možnost zdravljenja. Odbor PRAC je zato priporočil, da se v poglavje 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila za vse odobrene zaviralce JAK uvedejo opozorila za bolnike z določenimi dejavniki tveganja, s čimer bi zdravnikom, ki predpisujejo zdravilo, pomagali pri ocenjevanju koristi in tveganj za posameznega bolnika.

Za vsa zdravila je odbor PRAC priporočil tudi posodobitve ključnih elementov obstoječega izobraževalnega gradiva v skladu z ukrepi za zmanjševanje tveganja, priporočenimi v tem postopku, posodobitev obstoječih študij PASS za spremljanje novih ugotovljenih tveganj ter posodobitev obstoječih študij o uporabi zdravil; če te še niso izvedene, pa izvedbo nove študije o uporabi zdravila, da se oceni učinkovitost na novo priporočenih ukrepov za zmanjševanje tveganja. Odbor PRAC se je seznanil s priporočilom ad hoc strokovne skupine, naj se razmisli o dodatnih farmakovigilancijskih dejavnostih. Vendar pa je odbor PRAC menil, da takšne dodatne dejavnosti niso potrebne, saj za pet zaviralcev JAK že poteka več študij PASS. Odbor PRAC se je strinjal, da je treba zdravstvenim delavcem poslati neposredno obvestilo o priporočenih ukrepih za zmanjšanje tveganja.

## **Razmerje med tveganji in koristmi za posamezne zaviralce JAK, ki so v postopku pregleda**

### **Cibinqo (abrocitinib)**

Zdravilo Cibinqo je bilo nedavno odobreno za zdravljenje atopijskega dermatitisa. Kar zadeva koristi, se je abrocitinib izkazal za učinkovitega pri zdravljenju **atopijskega dermatitisa**; tako v študijah monoterapije kot tudi zdravljenja z več zdravili. Učinki pri bolnikih, ki so se predhodno sistemsko zdravili z imunosupresivi, so bili skladni z rezultati pri celotni populaciji študije. Pri večini bolnikov, vključenih v indukcijsko vzdrževalni sistem zdravljenja, so dosegli dolgoročno preprečitev izbruha atopijskega dermatitisa. Zdravilo je trenutno odobreno z odmerjanjem 200 mg enkrat na dan pri indukcijskem zdravljenju s ciljem, da se hitro doseže nadzor nad boleznijo, sledi pa zmanjšanje odmerka na najmanjši učinkoviti odmerek za vzdrževalno zdravljenje pri večini bolnikov. Za bolnike, stare 65 let in več, se priporoča začetni odmerek 100 mg enkrat na dan, za druge skupine bolnikov, ki bi jim začetni odmerek 100 mg lahko koristil, pa se navede sklic na poglavji 4.4 in 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Kar zadeva ugotovljena tveganja, je razpoložljivih podatkov o dolgoročni varnosti malo. Kljub temu so trombombolični dogodki, vključno s pljučno embolijo, že navedeni kot občasni neželeni učinki. Kot neželena učinka sta navedena tudi herpes zoster, vključno z oftalmološkim zostrom (pogost), in pljučnica (občasni neželeni učinek). Čeprav trenutno razpoložljivi podatki o MACE še vedno niso zreli za končni zaključek, pa se v študijah kaže tendenca odvisnosti od odmerka in večje pojavnosti kot v primerjalni skupini.

Ob upoštevanju rezultatov študije ORAL Surveillance, ki so pokazali, da povečana tveganja za nekatere ključne varnostne pomisleke postanejo očitna šele po več kot dveh letih zdravljenja, obstajajo negotovosti glede dolgoročne varnosti abrocitiniba. Ker pa so rezultati te študije pomembni za vse snovi, na katere se nanaša ta napotitev, se pomembni izidi štejejo tudi za varnostne pomisleke v zvezi z abrocitinibom. Zato je odbor PRAC priporočil posodobitev informacij o zdravilu z uvedbo opozoril za celotno skupino zaviralcev JAK. Po pregledu podatkov, specifičnih za abrocitinib, so v tem postopku opravili tudi dodatne popravke opozoril o malignih boleznih in VTE (poglavje 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila).

Ker podatki iz študije ORAL Surveillance kažejo, da se tveganja za pomembne varnostne izide MACE, VTE in malignih bolezni povečujejo z odmerkom, je odbor PRAC priporočil posodobitev odmerjanja (poglavje 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila), tako da se priporoči začetni odmerek 100 mg pri bolnikih z večjim tveganjem za VTE, MACE in maligne bolezni ter da se lahko razmisli o uporabi odmerka 200 mg pri bolnikih, ki bi imeli največjo korist od večjega odmerka, tj. pri tistih, ki jih bolezen zelo obremenjuje, vendar niso izpostavljeni večjemu tveganju za MACE, VTE in maligne bolezni, ali pri bolnikih, ki se niso zadostno odzvali na odmerek 100 mg enkrat na dan. Po zagotovitvi nadzora nad boleznijo je treba odmerek zmanjšati na 100 mg enkrat na dan. Poleg tega je odbor PRAC priporočil uporabo 100 mg enkrat na dan pri bolnikih, starih 65 let in več.

## **Jyseleca (filgotinib)**

V zvezi z ugotovljenimi koristmi filgotiniba razpoložljivi podatki potrjujejo, da filgotinib učinkovito zdravi **revmatoidni artritis** in **ulcerozni kolitis**. Poleg tega skupni podatki, ki jih je predstavil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, podpirajo mnenje, da bi uporaba filgotiniba še vedno koristila bolnikom z revmatoidnim artritisom ali ulceroznim kolitisom, ki se niso odzvali na zdravljenje z zaviralcem TNF. Trenutno priporočeni odmerek zdravila Jyseleca je 200 mg enkrat na dan, pri bolnikih, starih 75 let in več, pa je priporočeni začetni odmerek 100 mg.

Na splošno velja, da se pomembni varnostni izidi iz študije ORAL Surveillance v zvezi s povečanim tveganjem za VTE, MACE, resne okužbe in maligne bolezni pri tofacitinibu v primerjavi z zaviralcem TNF štejejo učinke skupine vseh zaviralcev JAK pri odobrenih indikacijah, in poglavje 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila je posodobljeno z uvedbo opozoril za skupino zdravil. Po pregledu specifičnih podatkov za filgotinib v tem postopku je posodobljeno poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila z vključitvijo sepse kot neželenega učinka (pogostnost: občasna).

Ker podatki iz študije ORAL Surveillance kažejo, da se tveganja za MACE, VTE in maligne bolezni povečujejo z odmerkom, je odbor PRAC priporočil uporabo odmerka 100 mg enkrat na dan za zdravljenje revmatoidnega artritisa in vzdrževalno zdravljenje ulceroznega kolitisa pri bolnikih s povečanim tveganjem za VTE, MACE in maligne bolezni ter pri bolnikih, starih 65 let in več. V primeru nezadostnega nadzora nad boleznijo se lahko odmerek poveča na 200 mg enkrat na dan. Pri dolgotrajnem zdravljenju je treba uporabljati najmanjši učinkoviti odmerek.

## **Olumiant (baricitinib)**

V zvezi z ugotovljenimi koristmi baricitiniba razpoložljivi podatki potrjujejo, da je zdravljenje z baricitinibom pri odobrenih indikacijah učinkovito.

Za **atopijski dermatitis** je bilo na podlagi kliničnih študij razmerje med koristmi in tveganji baricitiniba pri bolnikih, ki so se pred jemanjem baricitiniba zdravili s sistemskim zdravljenjem (ciklosporinom), ocenjeno kot pozitivno. V času vloge za pridobitev dovoljenja za promet z zdravilom za baricitinib je bilo za sistemsko zdravljenje odobreno drugo razpoložljivo zdravilo, dupilumab. Študij neposredne primerjave s ciklosporinom ali dupilumabom niso izvedli. Kar zadeva učinkovitost pri bolnikih z atopijskim dermatitisom, ki so se pred jemanjem baricitiniba zdravili s sistemskim zdravljenjem, je razvojni program vključeval samo bolnike, ki so kandidati za sistemsko zdravljenje. V naboru podatkov All BARI AD je 51 % bolnikov prejelo predhodno zdravljenje, eno študijo pa so izvedli pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili s ciklosporinom. V tej študiji je bil delež bolnikov, ki so v 16. tednu dosegli EASI75, bistveno večji kot pri placebo in to ugotovitev so podprli tudi sekundarni izidi. Učinki so trajali vsaj do 52 tednov.

Za **alopecijo areata** so z dvema glavnima študijama, ki sta vključevali 1 200 odraslih s hudo alopecijo areata, pokazali, da je baricitinib učinkovit pri zmanjševanju izgube las v primerjavi s placebo. V teh študijah se je po 36 tednih zdravljenja obseg izpadanja las izboljšal z več kot 50 % na manj kot 20 % izgube las pri 34 % udeležencev, ki so prejeli 4-miligramski odmerek baricitiniba, in pri 20 % udeležencev, ki so prejeli 2-miligramski odmerek baricitiniba, v primerjavi s 4 % udeležencev, ki so prejeli placebo.

Glavni vir za primerjavo varnosti baricitiniba in zaviralca TNF trenutno izhaja iz opazovalne študije B023 za revmatoidni artritis, ki kaže povečano tveganje za MACE (IRR 0,92; 1,27–2,91) in VTE (IRR 1,34; 0,84–2,14) pri baricitinibu v primerjavi z zaviralcem TNF. To večje tveganje za VTE je bilo ugotovljeno tudi v kliničnem preskušanju, v katerem so neposredno primerjali baricitinib in zaviralec TNF. VTE je že naveden/znan neželeni učinek baricitiniba in je vključen v informacije o zdravilu. Zdi se tudi, da so ugotovljena povečana tveganja za MACE in VTE skladna pri tofacitinibu in baricitinibu; ob upoštevanju predvidenega učinka v skupini zaviralcev JAK pomembni varnostni izidi študije ORAL

Surveillance veljajo za relevantne tudi za baricitinib. Končno so na voljo podatki, ki kažejo, da ima baricitinib klinično pomemben učinek tudi pri bolnikih, ki so se predhodno nezadostno odzvali na adalimumab (zaviralec TNF).

Na splošno se pomembni varnostni izidi študije ORAL Surveillance (povečano tveganje za VTE, MACE, resne okužbe in maligne bolezni (razen nemelanomskega kožnega raka – NMSC) pri tofacitinibu v primerjavi z zaviralcem TNF) štejejo za učinke skupine vseh zaviralcev JAK. Razpoložljivi podatki iz kliničnih študij o baricitinibu kažejo tudi trend povečane pojavnosti nekaterih neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo tudi pri baricitinibu. Zato je odbor PRAC priporočil posodobitev informacij o zdravilu tako, da se za celotno skupino zaviralcev JAK uvedejo opozorila, ki naj veljajo za vse indikacije baricitiniba, vključno z indikacijo alopecije areata.

Ker podatki iz študije ORAL Surveillance kažejo, da se tveganja za pomembne varnostne izide MACE, VTE in malignih bolezni povečujejo z odmerkom, je treba posodobiti trenutno priporočilo za uporabo 2-miligramskega odmerka pri bolnikih, starih 75 let in več, ter priporočiti uporabo manjšega odmerka 2 mg enkrat na dan pri bolnikih, starih 65 let in več, ter pri bolnikih z večjim tveganjem za VTE, MACE in maligne bolezni. V primeru nezadostnega odziva je mogoče razmisliti o odmerku 4 mg enkrat na dan.

### **Rinvoq (upadacitinib)**

Splošna korist zdravljenja z upadacitinibom je po trenutnem postopku ocenjena kot nespremenjena in je zato v skladu s predstavitvijo podatkov o učinkovitosti v poglavju 5.1 odobrenega povzetka glavnih značilnosti zdravila. Podatki, ki jih je predstavil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, potrjujejo koristi upadacitiniba tudi pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, psoriatičnim artritisom in ankilozirajočim spondilitisom, ki se predhodno niso odzvali na zdravljenje z zaviralci TNF.

Pri **atopijskem dermatitisu** ima upadacitinib klinično pomembno učinkovitost s hitrim delovanjem in se daje peroralno. Poleg tega dolgoročna varnost upadacitiniba trenutno ni ugotovljena, kar pomeni dodatno negotovost.

Pri nedavno odobrenih indikacijah, tj. ulceroznem kolitisu in neradiografskem aksialnem spondiloartritisu, so varnostni profil in pomisleki glede razmerja med tveganji in koristmi skladni z varnostnim profilom in pomisleki pri drugih odobrenih indikacijah.

Kot je bilo ugotovljeno v trenutnem pregledu, se pomembni varnostni izidi po podatkih iz študije ORAL Surveillance štejejo za učinke skupine vseh zaviralcev JAK. Tudi razpoložljivi podatki iz kliničnih študij o upadacitinibu dodatno potrjujejo, da so to pomembni varnostni pomisleki. Zato je odbor PRAC priporočil posodobitev informacij o zdravilu z uvedbo opozoril za celotno skupino zaviralcev JAK. Po pregledu podatkov, specifičnih za upadacitinib, so v poglavjih 4.4 in 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila besedilo opozoril o resnih okužbah in malignih boleznih spremenili tako, da so kot neželena učinka dodali sepso (pogostnost: občasna) in NMSC (pogostnost: pogosta).

Glede na odvisnost varnostnih dogodkov MACE, VTE in malignih bolezni od odmerka, ki so jih opazili v študiji ORAL Surveillance in ki veljajo za pomembne za skupino zaviralcev JAK, je odbor PRAC priporočil posodobitev odmerjanja (poglavje 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila) za zdravilo Rinvoq, in sicer naj se pri bolnikih z dejavniki tveganja za VTE, MACE in maligne bolezni za zdravljenje atopijskega dermatitisa in vzdrževalno zdravljenje ulceroznega kolitisa uporablja odmerek 15 mg enkrat na dan. Odmerek 30 mg enkrat na dan se lahko upošteva pri bolnikih, ki bi imeli največjo korist od večjega odmerka, tj. pri tistih, ki jih bolezen zelo obremenjuje, vendar niso izpostavljeni večjemu tveganju za VTE, MACE in maligne bolezni, ali pri bolnikih, ki se niso zadostno odzvali na odmerek 15 mg. Za vzdrževalno zdravljenje obeh stanj se tudi priporoča najmanjši učinkoviti odmerek.

## **Xeljanz (tofacitinib)**

V zvezi z ugotovljenimi koristmi tofacitiniba razpoložljivi podatki potrjujejo, da je zdravljenje s tofacitinibom pri odobrenih indikacijah učinkovito. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je zdaj zagotovil podporo tudi glede učinkovitosti tofacitiniba pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili z zaviralci TNF.

Končni rezultati študije ORAL Surveillance (A3921133) kažejo povečano pojavnost pomembnih varnostnih tveganj, ki so znani kot neželeni učinki tofacitiniba, vključno z MACE, miokardnim infarktom (MI), VTE, malignimi boleznimi in smrtjo, NMSC ter resnimi okužbami pri bolnikih, zdravljenih s tofacitinibom, v primerjavi z zaviralci TNF; ta vzorec so opazili pri obeh odobrenih odmerkih tofacitiniba (tj. 5 mg dvakrat na dan in 10 mg dvakrat na dan). Odvisnost od odmerka so opazili pri več varnostnih izidih, pri čemer so pri tofacitinibu v odmerku 10 mg dvakrat na dan opazili povečana tveganja za umrljivost iz vseh vzrokov, trombembolične dogodke in resne okužbe v primerjavi s tofacitinibom v odmerku 5 mg dvakrat na dan in zaviralci TNF.

Povzetek glavnih značilnosti zdravila za tofacitinib je posodobljen tako, da so v poglavju 4.8 in 5.1 povzetka glavnih značilnosti zdravila vključeni končni rezultati študije ORAL Surveillance.

Obstoječe opozorilo glede VTE, malignih bolezni in MACE v poglavju 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila je posodobljeno, kot je navedeno zgoraj.

Odbor PRAC je priporočil tudi posodobitev priporočila za odmerjanje vzdrževalnega odmerka 10 mg dvakrat na dan pri bolnikih z ulceroznim kolitisom v poglavju 4.2 povzetka glavnih značilnosti zdravila, da se uskladi z opozorili glede MACE in malignih bolezni v poglavju 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila.

Na splošno je odbor PRAC zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq in Xeljanz še naprej pozitivno, če se upoštevajo spremembe informacij o zdravilu in izvajanje ukrepov za zmanjšanje tveganja, ki jih priporoča odbor.

## **Podlaga za priporočilo odbora PRAC**

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor PRAC je obravnaval postopek v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004, uveden na podlagi farmakovigilancijskih podatkov za zaviralce Janusove kinaze (JAK), ki se uporabljajo za zdravljenje vnetnih bolezni. Obravnavana zdravila so: Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq in Xeljanz.
- Odbor PRAC je upošteval vse podatke, predložene med napotitvijo, v zvezi s tveganji za pomembne neželene srčno-žilne dogodke (MACE), vensko trombembolijo (VTE), maligne bolezni, resne okužbe in umrljivost iz vseh vzrokov. To je vključevalo odgovore, ki so jih pisno in med ustno obrazložitvijo predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravili, ter izid sestanka ad hoc strokovne skupine.
- Odbor PRAC je zaključil, da se na podlagi trenutno razpoložljivih podatkov povečano tveganje za MACE, VTE, maligne bolezni, resne okužbe in umrljivost iz vseh vzrokov, ki so ga opazili v študiji ORAL Surveillance za tofacitinib v primerjavi z zaviralci TNF, šteje za učinke skupine zaviralcev JAK. Odbor PRAC je tudi zaključil, da te ugotovitve glede varnosti, ki so jih opazili pri bolnikih z revmatoidnim artritisom, veljajo za vse odobrene indikacije, pri katerih se zaviralci JAK uporabljajo za zdravljenje kroničnih vnetnih bolezni. Vendar pa je obseg absolutnega tveganja pri zadevnih populacijah odvisen od izhodiščnega tveganja.



- Za zmanjšanje teh tveganj je odbor PRAC priporočil, da se za vse zaviralce JAK, vključene v ta pregled, uvedejo opozorila, naj se ta zdravila pri bolnikih, starih 65 let in več, ki so ali so bili dolgotrajni kadilci, z anamnezo aterosklerotične srčno-žilne bolezni ali drugih srčno-žilnih dejavnikov tveganja ali z drugimi dejavniki tveganja za maligne bolezni (npr. s trenutno maligno boleznijo ali z anamnezo malignih bolezni) uporabljajo le, če druga primerna možnost zdravljenja ni na voljo. Pri bolnikih z znanimi dejavniki tveganja za VTE, razen tistih, ki so navedeni zgoraj, se priporoča previdna uporaba.
- Odbor PRAC je priporočil, da se popravi trenutni nasvet glede odmerjanja, in sicer, da se zmanjša odmerek pri določenih skupinah bolnikov z dejavniki tveganja, saj so opazili, da so pojavi MACE, VTE, malignih bolezni, resnih okužb in umrljivosti iz vseh vzrokov odvisni od odmerka.
  - Pri zdravilu Cibinqo je odbor priporočil manjši začetni odmerek pri bolnikih z višjim tveganjem za VTE, MACE in maligne bolezni, pri čemer se lahko odmerek poveča v primeru nezadostnega odziva. Nižji odmerek je priporočil pri bolnikih, starih 65 let in več.
  - Pri zdravilu Jyseleca, ki se uporablja za zdravljenje revmatoidnega artritisa in vzdrževalno zdravljenje ulceroznega kolitisa pri bolnikih z večjim tveganjem za VTE, MACE in maligne bolezni ter pri bolnikih, starih 65 let in več, je odbor priporočil manjši odmerek, pri čemer se lahko odmerek poveča v primeru nezadostnega odziva.
  - Pri zdravilu Olumiant je priporočljiv manjši odmerek za bolnike z večjim tveganjem za VTE, MACE in maligne bolezni, za bolnike, stare 65 let in več, ter za bolnike z anamnezo kroničnih in ponavljajočih se okužb, pri čemer se lahko odmerek poveča v primeru nezadostnega odziva.
  - Pri zdravilu Rinvoq, ki se uporablja za zdravljenje atopijskega dermatitisa in vzdrževalno zdravljenje ulceroznega kolitisa pri bolnikih z večjim tveganjem za VTE, MACE in maligne bolezni ter pri bolnikih, starih 65 let in več, je odbor priporočil manjši odmerek, pri čemer se lahko odmerek poveča v primeru nezadostnega odziva.
  - Pri zdravilu Xeljanz se velik odmerek ne priporoča več za zdravljenje bolnikov z ulceroznim kolitisom z dejavniki tveganja za srčno-žilne in maligne bolezni, razen če druga primerna možnost zdravljenja ni na voljo.
- Na podlagi predloženih kliničnih podatkov je odbor PRAC priporočil, da se vključijo novi neželeni učinki zdravila Jyseleca, tako da se jim doda sepsa (pogostnost: občasna), in neželeni učinki zdravila Rinvoq, tako da se jim dodata sepsa (pogostnost: občasna) in nemaligni kožni rak (pogostnost: pogosta).
- Odbor PRAC je priporočil, da se ustrezno posodobijo ključni elementi izobraževalnega gradiva.
- Odbor PRAC je priporočil, da se ustrezno posodobijo načrti za obvladovanje tveganj, vključno s študijami o uporabi zdravil.
- Odbor PRAC se je dogovoril tudi o neposrednem obveščanju zdravstvenih delavcev, skupaj s časovnimi okviri za pošiljanje sporočil.

Odbor PRAC je glede na navedeno zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil Cibinqo, Jyseleca, Olumiant, Rinvoq in Xeljanz

- ugodno, če se upoštevajo zgoraj navedene spremembe informacij o zdravilu in drugi ukrepi za zmanjšanje tveganja.

### **Mnenje odbora CHMP**

Potem ko je odbor CHMP pregledal priporočilo odbora PRAC, se je strinjal s končnimi zaključki in podlago za priporočilo odbora PRAC.